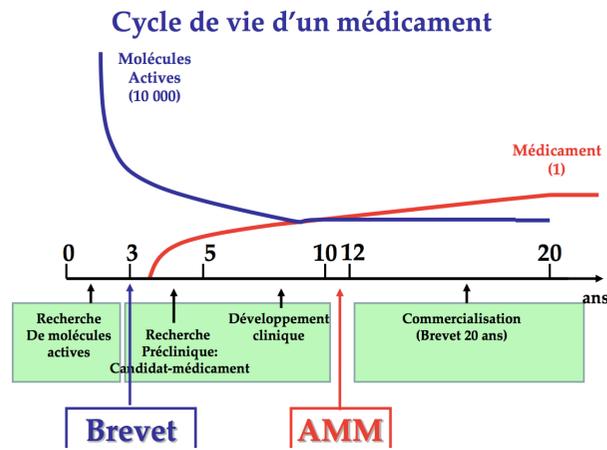


# Identification d'une molécule à visée thérapeutique



## I) Introduction



## Cycle de vie d'un médicament

- ➔ Le cycle de vie s'étend de la **recherche de la molécule active** (10 ans) jusqu'à la **disparition du mdc**
- ➔ Le dossier aboutira à l'**AMM** (Autorisation de mise sur le marché) = verrou clé
- ➔ On parle de « médicament » à partir du moment où la molécule a été commercialisée

3 grandes périodes :

- Recherche de molécules actives -> **BREVET(3ans)**
- Recherche **pré-clinique** (sur des **modèles**, des **animaux**, pas sur l'HOMME)
- Développement **clinique** chez l'**Homme** -> **AMM(10ans)**

### ➤ Commercialisation

Le mdc pourra ainsi être supprimé du marché pour trois raisons :

- Mdc **plus efficaces** ou avec **moins d'effets indésirables**
- Apparition de **génériques** : lorsque le brevet tombe, la molécule peut être copiée
- **Effet indésirable grave** -> Pharmacovigilance

➔ Processus long, coûteux, très règlementé et avec beaucoup de déchets

Vocab :

- Le **chercheur** parlera de « **molécule active** »
- Le **pharmacien** parlera de « **principe actif** » (accompagné de ses excipients pour le mettre en forme)

➔ Dans la découverte de mdc, on a une balance entre aspects **médical** (Santé Publique) et **économique**

(rentabilité économique) = Equilibre progrès thérapeutique / coût

→ Il y a aussi la balance Intérêt thérapeutique / Toxicité, EI

## Projet de recherche d'un nouveau mdc = Avant-projet

### ➤ Quel est le marché potentiel ?

Domaine ? Présence de mdc efficace dans la pathologie considérée ? Quelle place reste-t-il pour un nouveau mdc ?

### ➤ Quels sont les moyens technologiques à mettre en œuvre ?

Moyens techniques face au projet ? Développement d'une molécule chimique (synthèse chimique) ; d'Anticorps biotechnologies (bactéries, incubateurs)

### ➤ Quel est le niveau de compétence requis ?

Acteurs ? Expertise ? Formation ? (chercheurs industriels et académiques)

**Modèle du Go/No-Go :** Pour chaque molécule développée, l'industriel doit se poser la question si à chaque étape, le travail sur la molécule vaut le coup.

- Si une étape est limitante -> on s'arrête
- Si ça marche -> on continue

## Origine des molécules actives +++

Origine	Molécule active	Remarque
Végétale	- Morphine ( <i>de l'opium = antalgique</i> ) - Paclitaxel ( <i>anticancéreux, extrait de l'If</i> ) - Digitaline ( <i>tonicardiaque issu de la digitale</i> )	Développement de <u>l'hémi-synthèse</u> : les chimistes améliorent les composés végétaux
Minérale	Argile (Smecta®)	+ rare
Animale	Immunoglobulines	+ rare
Humaine	Albumine, Plasma, Globules rouges	
Synthèse chimique	Béta-bloquants	Technique la plus courante
Biotechnologie = biothérapie	- Anticorps, - Protéines ( <i>insuline, Erythropoïétine, Ac thérapeutiques</i> )	En grand développement mais très coûteux



## II) Découverte des molécules actives

### A) Fortuite

#### 1) Le hasard

L'observation curieuse peut favoriser le hasard de la découverte -> il faut être **curieux** !

- **Pénicilline** (cf cours d'Histoire)

➔ 1945 : Prix Nobel remis à Fleming, Florey et Chain pour la découverte du 1<sup>er</sup> antibiotique

#### 2) Découverte à partir de données empiriques

a) La découverte d'un principe actif résulte de l'observation de l'effet biologique d'une substance naturelle ou synthétique

**Ethnopharmacologie** : Consiste à s'intéresser à la médecine indigène et substances naturelles utilisées par certains peuples

- **Théophylline**

- **Glucosides cardiotoniques (digoxine)** -> **traitement de l'insuffisance cardiaque**

Mécanisme d'action : **Inhibition de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase**

➔ ↗ Na<sup>+</sup> intracellulaire

➔ ↗ Ca<sup>2+</sup> intracellulaire

➔ Effets **inotrope** positif – **chronotrope** négatif

- **Taxanes** -> **Effet anti-cancéreux**

b) Découverte à partir des effets indésirables d'un mdc existant

- **Sildenafil (Viagra®)**

Initialement : indication dans l'angor (vasodilatateur coronarien)

EI : amélioration de la fonction érectile

Résultat : 1<sup>er</sup> médicament du **dysfonctionnement érectile**

Mécanisme d'action : **Potentialise l'effet du NO**

➔ ↘ PDE-5 qui dégrade le GMPc

➔ ↗ GMPc

➔ **Relaxation** du muscle lisse des vaisseaux pulmonaires et pénétiens

c) Découverte à partir des effets toxiques d'une substance

- **Nitroglycérine = Trinitrine = Nitroglycérine**

➤ Effet toxique chez **l'Homme**

Initialement : solution huileuse explosive présente dans la dynamite

EI : Intense mal de tête chez les ouvriers ayant reçu une goutte sur la langue (vasodilatation)

Résultat : Traitement **antiangoreux** en sublinguale contre **l'insuffisance coronaire**

- **Anti-vitamine K = AVK (dicoumarol)**

➤ Effet toxique chez **l'animal**

Initialement : Le dicoumarol est présent dans le mélilot (herbe fermentée)

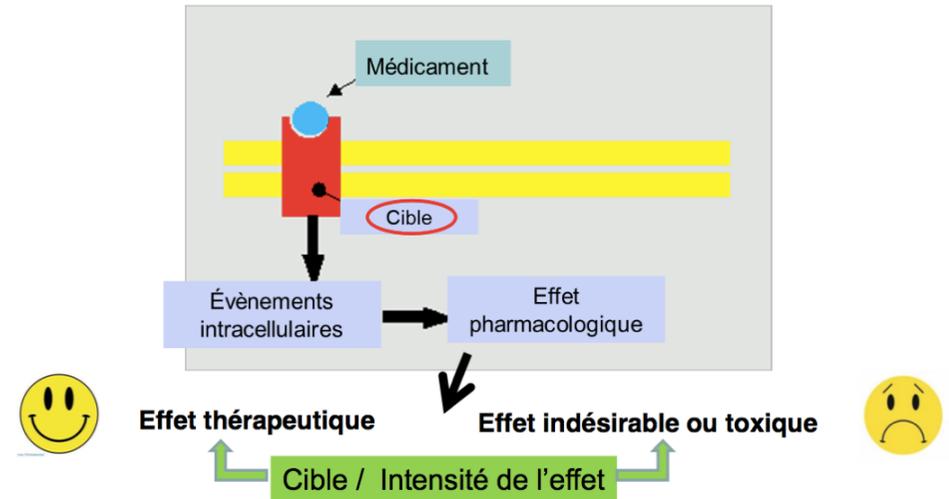
EI : Hémorragies de vache par **blocage** de la réduction de la **vitamine K**

Résultat : **Anticoagulants oraux**

### 3) A partir d'un système physio/pathologique ou d'une cible moléculaire

➔ Modalité de découverte de molécules actives **plus fréquente** que le hasard

## 1) Définition d'une cible



L'effet pharmacologique, donc le rapport Effet thérapeutique/EI dépend de :

- La **cible**
- L'**intensité de l'effet**



## 2) Identification de la cible

Découverte à partir :	Cible
<p>D'un processus physiologique (le + fréquent)</p>	<p><u>Système Rénine-Angiotensine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IEC (<i>captopril, enalapril</i>)</li> <li>- Antagonistes des Rc de l'AgII (= <i>Sartans</i>)</li> </ul> <p>➔ Effet anti hypertenseur</p>
<p>D'une cible directement</p>	<p><u>Enzyme :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HMG-CoA réductase (<i>Statines</i>)</li> </ul> <p>➔ Effet <b>hypocholestérolémiant</b></p>
<p>D'un processus pathologique (cancérologie++)</p>	<p><u>Protéine, Gène</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Thérapies ciblées (cancérologie + maladie neuro-dégénératives)</i></li> </ul> <p>➔ Inhibition d'un gène ou d'une protéine anormale</p>

### Autre exemple de thérapies ciblées en cancérologie :

- ➔ **EGFR** surexprimé dans les cellules cancéreuses, découverte :
  - D'anticorps anti-EGFR (**Cetuximab**) -> dans le cancer colorectal
  - Se fixe sur le récepteur en **extracellulaire** de manière antagoniste
  - D'une molécule issue de la synthèse chimique (**Géfitinib**)
  - Bloque la phosphorylation au niveau **intracellulaire**

## 3) Identification de molécules actives sur la cible définie

- ➔ On parle ici de **molécules chimiques**, pas d'anticorps ++
- Concept clé/serrure = interaction **ligand/récepteur** = **mdc/cible**
- Relation structure-activité : recherche de la meilleure molécule qui va se fixer sur la cible
- Modélisation moléculaire : recherche **in silico**, sur ordinateur de la structure 3D de la cible = **prédiction des composés actifs**
- ➔ Très **utilisé** et **économique**, nombreux allers/retours entre chimiste et informaticien

## 4) Découverte à partir de molécules existantes (= me-too)

Recherche de principes actifs de la **même famille** que le mdc chef de file déjà commercialisé avec des propriétés à priori optimisées (=/= générique +++)

### Objectifs :

- **Optimiser** les caractéristiques :
  - Pharmacocinétiques (*voie orale, diminution du nombre de prises*)
  - Pharmacodynamiques/Pharmacothérapeutiques (*meilleure efficacité et/ou moins d'EI*)
- **Moindre investissement financier** (*relation structure-activité, modèles déjà connus*)
- **Intérêt pour la santé publique variable** « pas moins efficace que »

Exemple : *Propranolol* -> *Pindolol* et autres *bétabloquants*

- ➔ L'industriel fait en parallèle de l'innovation et des me-too car la rentabilité est plus rapide même si moins importante.

## III) Processus de screening et sélection des nouvelles molécules

### Screening = criblage : tester un grand nombre de composés

- ➔ Sélectionner la molécule qui aura des **propriétés pharmacologiques idéales** pour un développement ultérieur chez **l'Homme**
- ➔ Nombreux allers/retours entre le chimiste et le chercheur
- ➔ A chaque étape, procéder selon le « Go-No Go »

Screening primaire -> Screening secondaire -> Etudes pré-cliniques -> Etudes cliniques -> AMM et mise sur le marché

### 1) Screening primaire (10 000 composés)

- Sélection parmi des milliers de molécules synthétisées celles qui présentent des **propriétés pharmacologiques intéressantes**

### Objectifs :

- Trouver **l'activité principale** sur la cible
- Identifier des **touches** puis des **têtes de série**
- Informer rapidement les chimistes pour orienter de nouvelles synthèses
- **Éliminer** les substances insuffisamment actives ou délétères

= **Tests simples, rapides, reproductibles, peu coûteux** (ex : criblage haut débit)

## 2) Screening secondaire (100 composés)

- Concerne les **têtes de série** repérées lors du screening primaire
- Sélection d'un **petit nombre** de molécules avec des tests sur des modèles cellulaires (*cellules cancéreuses*), plus intégrés (*tissus/organes in vitro*), in vivo (*chez l'animal*), génétiques, physiopathologiques

= **Tests moins nombreux, plus élaborés, plus longs, plus chers**

## 3) Sélection du candidat-mdc (< 10 composés)

- Choix des **3-4 molécules** les plus intéressantes
- Possibilité d'obtenir des molécules plus intéressantes en développant la **synthèse chimique**
- La recherche de la molécule active s'arrête au **candidat-mdc**

**Brevet** : protège une découverte pendant un certain nombre d'années

# IV) Développement des biothérapies : de la chimie vers la biologie

## A) Anticorps thérapeutiques

- Développement de la **biologie** -> nouvelles cibles thérapeutiques
- Production d'Anticorps monoclonaux par hybridome
- Développement d'**Ac thérapeutiques humanisés** à grande échelle

*Exemple : Cetuximab anti-EGFR dans le cancer colorectal*

- On va de plus en plus vers des **Ig humaines** avec **moins de réactions anaphylactiques**
- Mdc **très chers** mais avec de grands **bénéfices thérapeutiques**

### Vocab :

- Ximab : encore 25% de structures souris
- Zumab : encore un peu d'Ig souris
- Umab : 100% humains

Arrivée des **biosimilaires** (≠ générique)

- Copie semblable (pas identique) d'un Ac dont le brevet vient de tomber
- Même effet clinique et moins cher

## B) Protéines recombinantes

Production de protéines **humaines** à partir de **gènes incorporés dans des micro-organismes** (bactérie, levure, cellule de mammifère) -> DCI et nouveaux mdc

*Exemples : Somatropine, Erythropoïétine, Facteurs de coagulation*

## V) Les stratégies de recherche pour la conception d'un nouveau mdc

<b>Recherche innovante</b> (chère)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Découvertes biologiques issues de la recherche fondamentale</li><li>- Screening</li><li>- Biothérapies</li></ul>
<b>Exploitation d'observation</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Effet indésirable connu</li><li>- Observation fortuite</li></ul>
<b>Rentabilité économique</b> (innovation --)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Biosimilaires</li><li>- Nouvelle indication thérapeutique d'un mdc déjà sur le marché</li><li>- Génériques</li></ul>

### Remarques :

- **Stratégies de recherche** et de **mise sur le marché** propres à chaque entreprise
- Plusieurs stratégies sont menées **en parallèle**

**Conclusion :** Recherche de nouveaux mdc = processus **long** et **coûteux**

Identification d'une cible - Découverte de molécules actives-  
Screenings - Production de biothérapies

*Voilà cette fiche est finie ! 1<sup>er</sup> cours important à connaître !*

*Bisous à mes pioux, aux P1 que je connais, mes co-tuts et à la team Montebello + Alice Siosio*

